

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61K 31/415</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/32939</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Oktober 1996 (24.10.96)
--	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01568  
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. April 1996 (13.04.96)

(30) Prioritätsdaten: 195 14 579.8 20. April 1995 (20.04.95) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):  
BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach  
200, D-55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ESSER, Franz [DE/DE];  
Posener Strasse 30, D-55218 Ingelheim (DE). STAEHLE,  
Helmut [DE/DE]; Rotweinstrasse 23, D-55218 Ingelheim  
(DE). LUETTKE, Sven [DE/DE]; Am St. Jakobsberg  
35, D-55437 Ockenheim (DE). MURAMATSU, Ikunobu  
[JP/JP]; 3-18-2, Shibahara, Matsuoka-cho, Yoshida-gun,  
Fukui 910-11 (JP). KITAGAWA, Hisato [JP/JP]; 5-19-10,  
Kofudai, Noto-cho, Noto-gun, Osaka Prefecture 563-01 (JP).  
UCHIDA, Shuji, M., D. [JP/JP]; 3-17-16, Ueno-Higashi,  
Toyonaka 560 (JP).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE,  
HU, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG,  
SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT,  
BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

**Veröffentlicht**

*Mit internationalem Recherchenbericht.  
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen  
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen  
eintreffen.*

(54) Title: USE OF  $\alpha_{1L}$  AGONISTS IN THE TREATMENT OF INCONTINENCE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON  $\alpha_{1L}$ -AGONISTEN ZUR BEHANDLUNG DER HARNINKONTINENZ

(57) Abstract

The invention concerns the use of  $\alpha_{1L}$  agonists in the treatment of incontinence.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  $\alpha_{1L}$ -Agonisten zur Behandlung der Harninkontinenz.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LT	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## VERWENDUNG VON $\alpha_{1L}$ -AGONISTEN ZUR BEHANDLUNG DER HARNINKONTINENZ

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  $\alpha_{1L}$ -Agonisten für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz.

Die Ursache der weiblichen Streßinkontinenz ist meist eine Beckenbodenschwäche, z.B. nach mehreren schweren Geburten. Sie kann aber auch auf Innervationsstörungen des Beckenbodens, einer angeborenen zu kurzen Hamröhre oder selten auf operativen Verletzungen des Schließmuskels beruhen. Die Abnahme der Östrogenspiegel in der Postmenopause fördert die Streßinkontinenz.

Als Streßinkontinenz wird plötzlicher Harnverlust bezeichnet, der durch eine Blasenauslaßinkompetenz bei unauffälliger Blasenmotorik während des Auftretens von intraabdominalen Drucksteigerungen durch Husten, Pressen, Niesen, schwerem Heben usw. verursacht ist.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß der  $\alpha_{1L}$ -Subtyp des adrenergen Rezeptors einen signifikanten Einfluß auf den Kontinenzmechanismus der Urethertonisierung hat.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von  $\alpha_{1L}$ -Adrenozeptoragonisten zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz, beziehungsweise für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz. Von besonderem Interesse ist die Verwendung von Aminoimidazolin der allgemeinen Formel



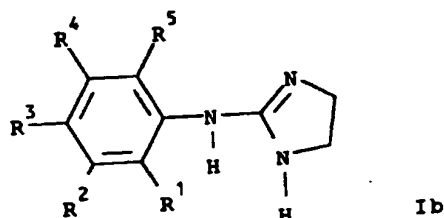
sowie deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen.

In der allgemeinen Formel I bedeuten

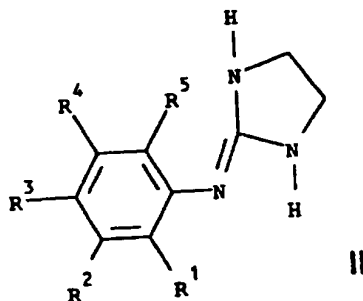
- Y einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Naphthylrest  
oder  
Y einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls maximal ungesättigten und gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält,  
und  
X -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -O-CHCH<sub>3</sub>-, -CH=N-NH-, -N=N- oder -NZ-,  
mit Z = -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> oder Cyclopropylmethyl.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin X -NH- ist und/oder Y ein gegebenenfalls substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrol, Tetrahydropyrrolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyranyl, 1,3-Thiazolyl, Imidazolyl, Imidazoliny, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Thiadiazinyl oder Piperidinyl ist, das über ein C-Atom an die Gruppe X gebunden ist. Bevorzugt ist z.B. die Verwendung von Tiamenidin.

Bevorzugt für diese Verwendung sind Imidazoline der allgemeinen Formel



bzw. Imidazolidine der allgemeinen Formel



worin

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, besonders bevorzugt Methyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ , oder  $NR^6R^7$  mit

$R^6$  Wasserstoff,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, oder  $C_2$ - $C_4$ -Acyl, besonders bevorzugt Acetyl,

$R^7$  Wasserstoff,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, oder  $C_2$ - $C_4$ -Acyl, besonders bevorzugt Acetyl;

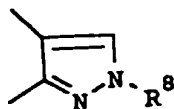
oder

$R^6$  und  $R^7$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann;

oder  $R^6$  und  $R^7$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

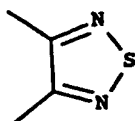
oder

$R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



$R^8$   $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, bevorzugt Methyl;

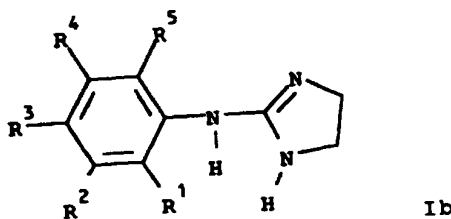
oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Die Formel I und I' beziehungsweise Ib und II stellen gleichwertige tautomere Strukturen dar. Die Darstellung der einen Struktur (z.B. Ib) schließt jeweils die andere Struktur (z.B. II) ein.

Bevorzugt sind ferner Imidazoline der allgemeinen Formel Ib



worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF<sub>3</sub> ist,

R<sup>2</sup> Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ist, worin

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, bevorzugt Acetyl und

R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, bevorzugt Acetyl ist

oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

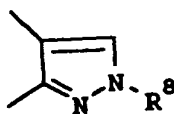
R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, NH<sub>2</sub> oder Cyclopropyl ist;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF<sub>3</sub> ist;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Ethyl oder Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF<sub>3</sub> ist;

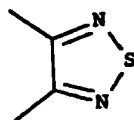
oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



bilden, worin R<sup>8</sup> Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten; insbesondere solche, worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl ist;

R<sup>2</sup> Methyl, Chlor, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ist;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom ist;

R<sup>4</sup> Wasserstoff ist;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom ist.

Besonders hervorgehoben wird die Verwendung von  
2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,  
2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,  
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin,  
2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin  
oder  
2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin.

Als heterocyclische Beispiele für den Rest NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> werden genannt:

Pyrrol,  $\Delta^2$ -Pyrrolin,  $\Delta^3$ -Pyrrolin, Tetrahydropyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Imidazol,  
Imidazolin, 1,3-Thiazol, Piperidin, Piperazin, 4-C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkylpiperazin, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-  
Alkylpiperazin, 2,5-Diketopiperazin, bevorzugt N-Methylpiperazin, Morpholin,  
Thiomorpholin, Phthalimido, Succinimido.

Als Alkyl im Sinne der vorliegenden Definition werden - auch soweit sie Bestandteil  
anderer Reste sind - verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6  
Kohlenstoffatomen verstanden, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl,  
n-Propyl-, iso-Propyl, iso-Butyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl,  
n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, Hexyl, iso-Hexyl.

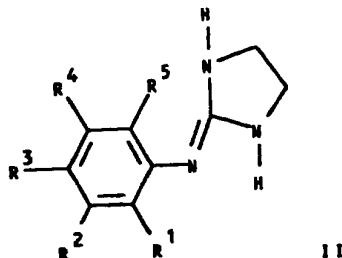
Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoff-  
rest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder  
mehreren Halogenatomen einer Hydroxygruppe, einer Alkylgruppe, bevorzugt  
Methyl substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein  
können. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl,  
Cyclohexyl, Cyclohexenyl genannt.

Ein Teil der in der allgemeinen Formel Ib definierten Imidazoline ist neu. Die  
Erfindung betrifft deshalb auch neue substituierte 2-Phenylimino-imidazolidine, ihre  
Verwendung als Arzneimittel sowie Verfahren in ihrer Herstellung.

2-(Phenylimino)-imidazolidine ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel  
sind bekannt, so z.B. aus den DE-OS'en 19 29 950 und 23 16 377, wobei die  
blutdrucksenkende Eigenschaften der dort beschriebenen Verbindungen im  
Vordergrund stehen.

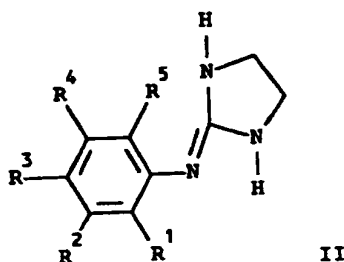


Neue substituierte 2-(Phenylimino)-imidazolidine der allgemeinen Formel II



weisen überraschende pharmakologische Eigenschaften auf und sind insbesondere zur Behandlung der Harninkontinenzen geeignet.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> mit

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl;

oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann; oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, besonders bevorzugt Wasserstoff, Methoxy, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Wasserstoff oder Halogen;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub> bedeuten können, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 2-(3-Diethylamino-2-methyl)imidazolidin.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> mit

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Acetyl,

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Acetyl,  
oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Methyl, Halogen;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub> bedeuten; insbesondere solche, worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> mit

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl,

R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl,  
oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF<sub>3</sub> bedeuten; insbesondere solche, worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl ist,

R<sup>2</sup> -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> mit

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Methoxy  
oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;

R<sup>4</sup> Wasserstoff

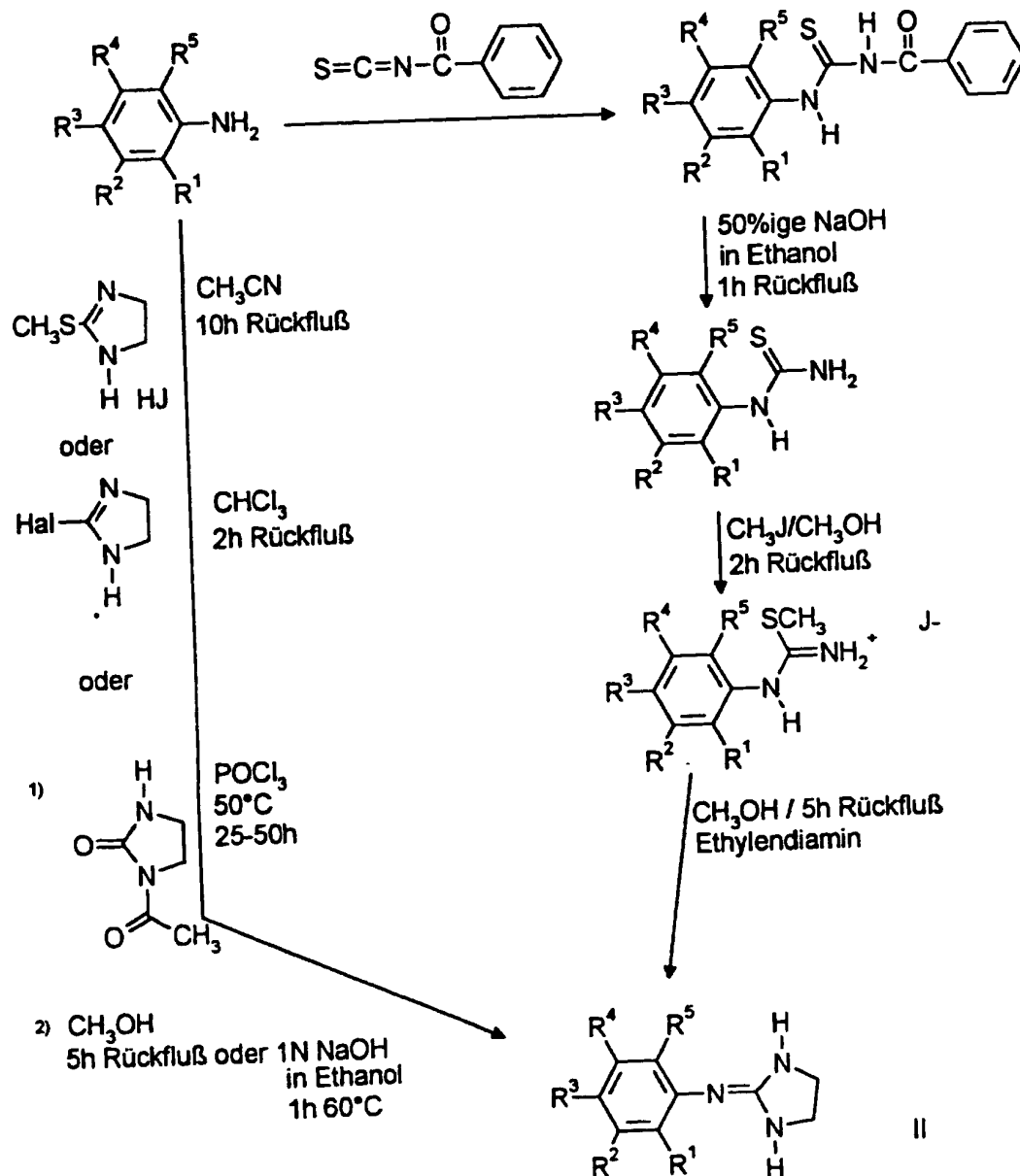
R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom bedeuten;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze,  
insbesondere deren Hydrobromide oder Hydrochloride.

Besonders hervorzuheben sind beispielsweise

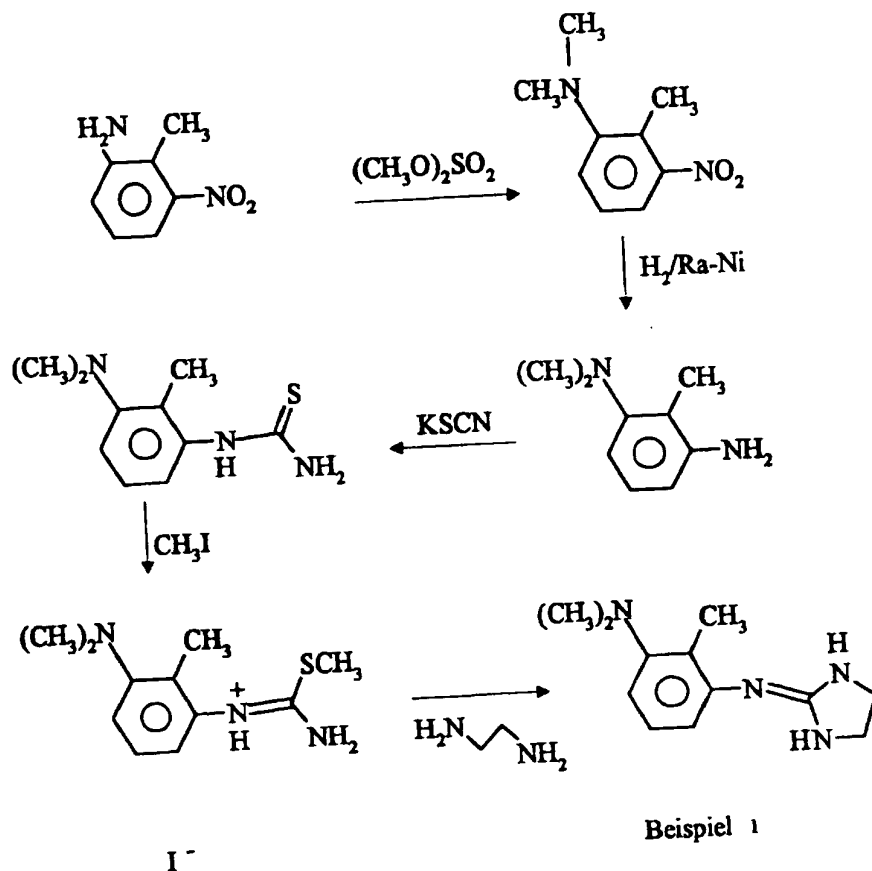
2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,  
2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,  
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin  
und  
2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und II können nach an sich bekannten Analogieverfahren aus dem Stand der Technik hergestellt werden. Eine Auswahl der bevorzugten Verfahren ist in den nachfolgenden Syntheschemata anhand konkreter Beispiele beispielhaft dargestellt.



Syntheschema I

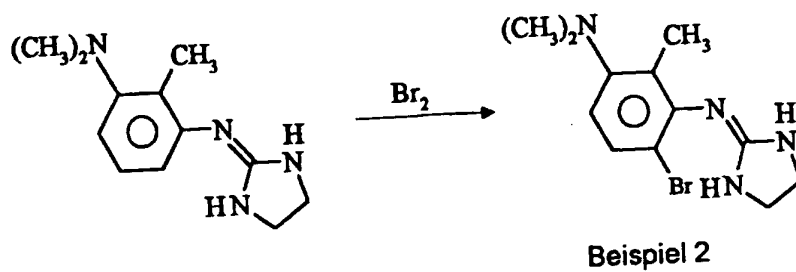
Anhand einzelner Beispiele werden die bevorzugten Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutert.



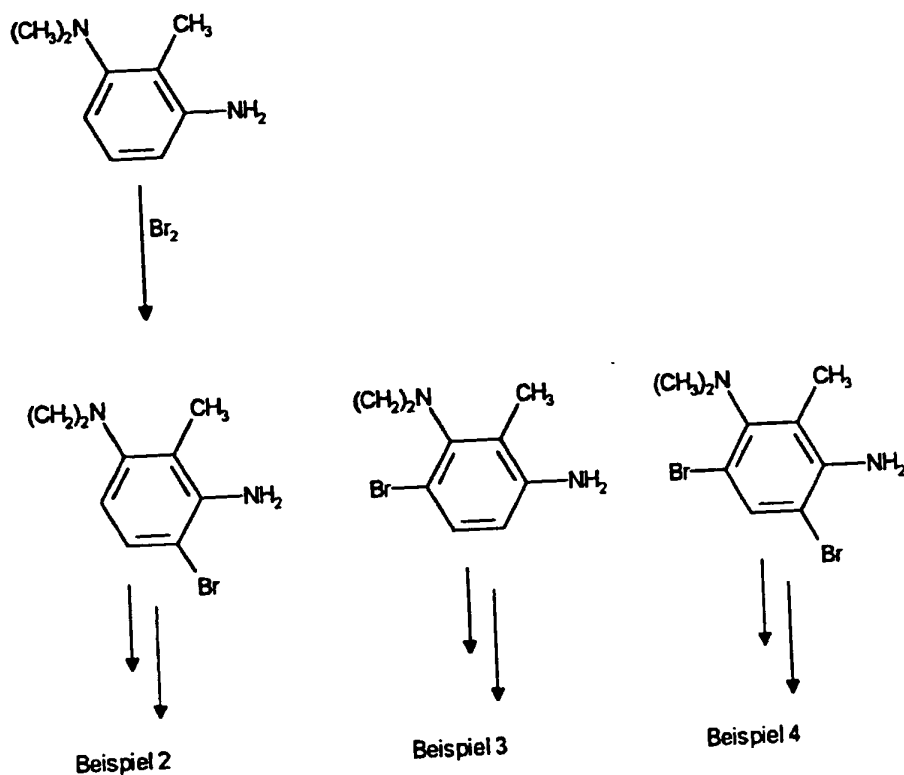
### Syntheschema II

Die Methylierung des Ausgangsmaterials, des 2-Methyl-3-nitro-anilins kann auch in Analogie zur Leuckart-Wallach Reaktion unter Verwendung von HCOOH/CH<sub>2</sub>O oder unter Verwendung von Dimethylcarbonat anstelle von Dimethylsulfat erfolgen.

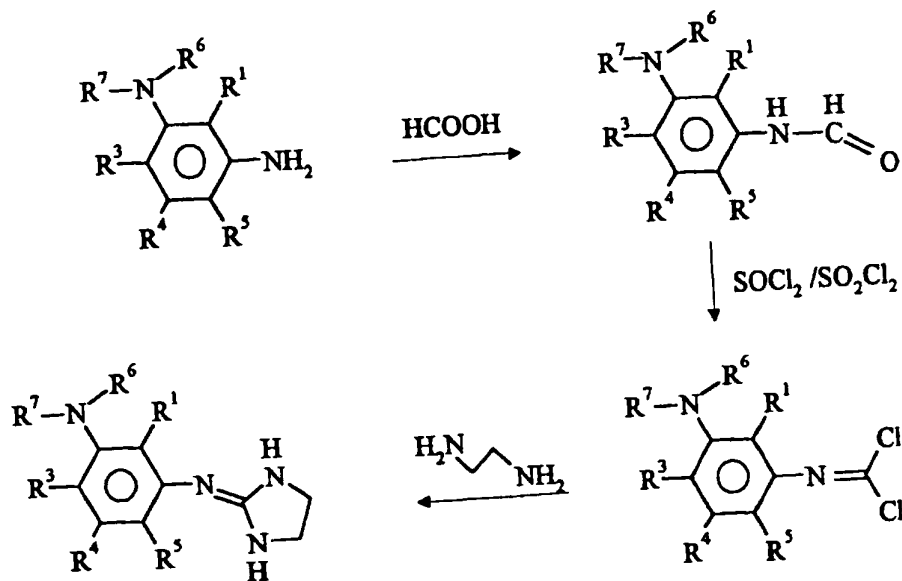
Die Verbindung 2 ist durch Bromierung von Verbindung 1 unter üblichen Reaktionsbedingungen herstellbar



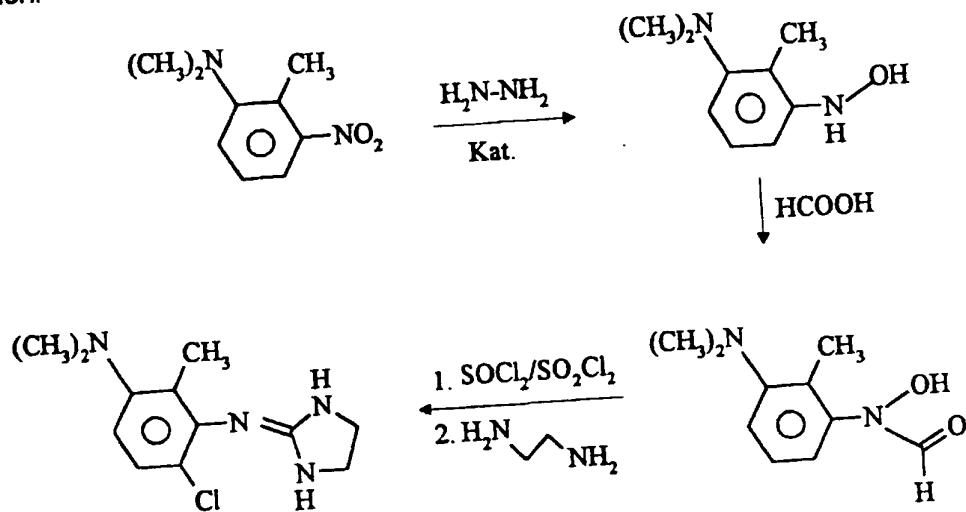
Das nachfolgende Syntheschema erläutert die Herstellung der Verbindungen 2, 3 und 4



Weitere Syntheseverarianten sind nachfolgend dargestellt.



In Analogie zu einer von N.R. Ayyangar (Synthesis 1987, 64) beschriebenen Methode kann die Verbindung 5 und strukturähnliche Verbindungen hergestellt werden.



Beispiel 5



Beispiel 1

## 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin

1. Stufe:

83.6g 2-Methyl-3-nitroanilin, 190 g  $K_2CO_3$  und 260 ml Wasser werden zusammen auf 100°C erhitzt. 27 ml Dimethylsulfat werden innerhalb 1 Stunde zugetropft, anschließend wird eine weitere Stunde erhitzt. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur wird die obere Schicht abgetrennt und die verbleibende wässrige Phase viermal mit Ether extrahiert.

Die vereinigten Etherextrakte werden mit der oberen Schicht vereint, mit  $MgSO_4$  getrocknet, und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 73 g N,N-Dimethyl-2-methyl-3-nitroanilin.

2. Stufe:

73 g N,N-Dimethyl-2-methyl-3-nitroanilin werden in 800 ml Methanol gelöst und bei 20°C und 5 bar Wasserstoff unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Man erhält 57 g 3-Dimethylamino-2-methylanilin.

3. Stufe:

57 g 3-Dimethylamino-2-methyl-anilin, 1,15 l Aceton, 36,6 g KSCN und 43.8 ml Benzoylchlorid werden zusammen 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 2,4 kg zerstoßenes Eis gegeben. Der erhaltene Niederschlag wird zusammen mit 85 g KOH, 85 ml Wasser und 255 ml Ethanol für 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Zugabe von 850 ml Wasser wird unter vermindertem Druck das Ethanol abdestilliert. Man erhält nach der Aufarbeitung des resultierenden Niederschlages 72 g N-(3-Dimethylamino-2-methyl-phenyl)-thioharnstoff.

4. Stufe:

72 g des Thioharnstoffs aus Stufe 3 werden in 345 ml Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 22,6 ml Methyljodid für 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die resultierende Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt; man erhält 120 g N-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl)-S-methyl-isothioharnstoff Hydrojodid.

5. Stufe:

120 g des Thiohamstoffs aus Stufe 4 wird in 350 ml Methanol mit 34,4 ml 1,2-Diaminoethan 17 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Mit verdünnter Salzsäure wird auf pH 7 eingestellt. Die wässrige Phase wird 3mal mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit 5N NaOH alkalisch gestellt und noch 3mal mit Ethylacetat extrahiert, diese Extrakte werden vereinigt, mit  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält ein Öl, das über Silicagel chromatographiert wird (Fließmittel Toluol, Dioxan, Ethanol, Ammoniak 10:8:3:1 = "Super-T").

Man erhält 17.9 g 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidine.  
Schmelzpunkt 116 - 118°C.

Beispiel 2:2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin

6,55 g 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidin werden in 75 ml Chloroform gelöst und unter Rühren bei 0°C mit 1,53 ml Brom versetzt. Nach zwei Stunden bei 0°C wird die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt und der so erhaltene Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die wässrige Lösung wird zweimal mit Ether extrahiert - anschließend wird die wässrige Phase mit verdünnter NaOH alkalisch gestellt und noch dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden unter vermindertem Druck eingeeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch aufgearbeitet (Silicalgel, Fließmittel "Super-T" (Bsp. 1)).

Man erhält 3.4 g 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methyl-phenylimino)-imidazolidin vom Schmp. 157 - 158°C als weißes Pulver.

In Analogie zu den beschriebenen Verfahren wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-(4-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(4,6-Dibrom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(6-Chlor-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(3-Acetylamino-6-chlorphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 236 - 238°C  
2-(2-Methyl-3-phthalimidophenylimino)-imidazolidin, Schmp. 189 - 190°C  
2-(6-Chlor-3-phthalimidophenylimino)-imidazolidin, Schmp. 239 - 241°C  
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 155 - 157°C  
2-(3-Amino-4-fluorphenylimino)-imidazolidin, (2HCl), Schmp. 222°C  
2-(3-Amino-4-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl),  
2-(3-Amino-6-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl), Schmp. 194 - 196°C  
2-(3-Amino-6-chlorphenylimino)-imidazolidin, (HCl), Schmp. 197 - 198°C  
2-(3-Amino-4,6-dibrom-2-methylphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 154 - 155°C  
2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl), Schmp. 204 - 206°C

Im einzelnen werden folgende Verbindungen namentlich genannt:

2-(2,6-Diethylphenyl-imino)-imidazolidin  
2-(2-Chlor-6-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(2,6-Dichlor-phenylimino)-imidazolidin  
2-(2-Chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(2,4-Dichlorphenylimino)-imidazolidin  
2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin  
2-(5-Fluor-2-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(3-Brom-2-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(2-Chlor-3-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(2-Fluor-6-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin  
2-(2-Chlor-4-cyclopropylphenylimino)-imidazolidin  
2-(4-Amino-3,5-dibromphenylimino)-imidazolidin  
2-(3-Fluor-4-methylphenylimino)-imidazolidin  
2-(6-Brom-2-fluorphenylimino)-imidazolidin  
4-(2-Imidazolin-2-ylamino)-2-methylindazol  
5-Chlor-4-(imidazolin-2-yl-amino)-benzothiadiazol (Tizanidine)  
2-[(2-Chlor-4-methyl-3-thienyl)amino]-2-imidazolin (Tiamenidin)  
2-(2,5-Dichlorphenylimino)-imidazolidin

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und II können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure oder organische Säuren wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Caprinsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Ethanphosphonsäure.

Bevorzugt sind die entsprechenden Hydrobromide und -chloride als Säureadditionssalze.

Pharmazeutische Zubereitungen, die die beschriebenen Verbindungen enthalten, können verwendet werden in Form von Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dregéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragéeöhülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die den Wirkstoff, beziehungsweise die Wirkstoffkombination enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol, beziehungsweise dessen Derivate, herstellen.

Zum Zweck der transdermalen Applikation können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in entsprechend geeignete Träger (Pflaster), beispielsweise aus Polyacrylaten, eingearbeitet werden. Geeignete Adjuvantien können eingesetzt werden, um die Freigaberate zu erhöhen.

Als therapeutisch wirksame Einzeldosis wird bei oralen Applikationen eine Dosis von 1 bis 50 mg vorgeschlagen.

Beispiel A: Tabletten

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr	10 mg
	65 mg
Michzucker	125 mg
Maisstärke	40 mg
sek. Calciumphosphat	3 mg
lösliche Stärke	4 mg
Magnesiumstearat	4 mg
<u>kolloidale Kieselsäure</u>	251 mg
insgesamt	

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe vermischt, intensiv mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und in üblicher Weise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das Granulat wird mit dem Rest der Hilfsstoffe vermischt und zu Dragéekernen von 250 mg Gewicht verpreßt, die dann in üblicher Weise mit Hilfe von Zucker, Talkum und Gummi arabicum dragiert werden.

Beispiel B: Ampullen

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr	1,0 mg
	18,0 mg
Natriumchlorid	2,0 ml
dest. Wasser ad	

Herstellung:

Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

Beispiel C: Tropfen

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr	0,02 g
	0,07 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,03 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	100 ml
entmineralisiertes Wasser ad	

Beispiel D: Injektionslösung

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr	1,5 Teile
Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure	0,2 Teile
dest. Wasser ad	100,0 Teile

Herstellung:

Der Wirkstoff und das Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure werden in genügend Wasser gelöst und mit Wasser auf das gewünschte Volumen aufgefüllt. Die Lösung wird von suspendierten Partikeln filtriert und in 2-ml-Ampullen unter aseptischen Bedingungen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 20 mg Wirkstoff.

Ein Vorteil der beschriebenen Verbindungen beruht darauf, daß sie in erster Linie auf die Urethra wirken und geringe oder keine Wirkung auf das cardiovasculäre System zeigen.

Die selektive pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden am Beispiel 2 - dem 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin - und einer Vergleichsverbindung, dem Phenylephrin - durch Messung des intraluminalen Druckes der Urethra und des Blutdruckes beim Kaninchen gezeigt.

Weibliche japanische weiße Kaninchen (Gewicht 3,0 bis 3,5 kg) werden mit Urethan anesthesiert (1 g/kg i.p.). Eine Polyethylenkanüle wird mittels eines kleinen Schnittes in die Harnblase eingeführt. Die Änderungen des intraluminalen Druckes werden über einen Ballon in der Urethra bestimmt, der ca. 1,5 ml Wasser bei 37°C enthält. Der intraurethrale Druck wird mittels eines Druckspannungswandlers auf einen Polygraph aufgezeichnet.

Im geöffneten Halsbereich wird die Ateria carotis kanüliert um den Blutdruck zu messen, gleichzeitig wird zur Aufrechterhaltung der Atmung die Trachea intubiert. Die Änderungen des Blutdruckes werden über einen Druckspannungswandler auf einen Polygraph aufgezeichnet. Die Herzfrequenz wurde unter Verwendung eines Tachometers gemessen.

Phenylephrin und die Verbindung des Beispiels 2 werden i.v. über eine Polyethylenkanüle in die Vena femoralis gegeben. Verglichen werden Dosierungen von 30 µg/kg Phenylephrin mit 10 µg/kg der Verbindung des Beispiels 2.

Verglichen mit Phenylephrin zeigt die Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 2 hinsichtlich der Kontraktion der Urethra eine um den Faktor 2,73 höhere Wirkungsstärke sowie eine um den Faktor 4,3 längere Wirkungsdauer. Im Vergleich dazu beträgt die Erhöhung des Blutdruckes bei der erfindungsgemäßen Verbindung lediglich das 1,39-fache gegenüber der Vergleichsverbindung Phenylephrin. Bemerkenswert ist, daß die Erhöhung des Blutdruckes im Vergleich zu Phenylephrin nur unwesentlich (Faktor 1,17) verlängert wird. Diese Versuche belegen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen selektiv auf die Urethra wirken. Als selektive  $\alpha$  1L-adrenorezeptor Agonisten sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Harninkontinenzleiden, insbesondere zur Behandlung der Streßinkontinenz geeignet.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

	Kontraktion der Urethra	Wirkungsdauer	Blutdruck- erhöhung	Wirkungsdauer
Phenylephrin	100	100	100	100
Beispiel 2	273	430	139	117

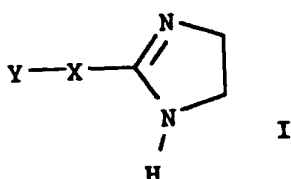
Angaben in %

Beispiel 2 = 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidin



# Patentansprüche

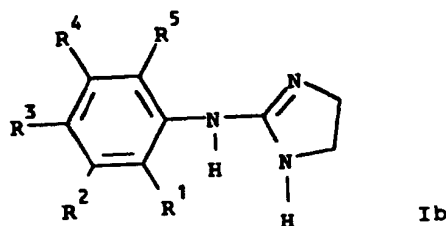
1. Verwendung von  $\alpha_1$ L-Agonisten für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die  $\alpha_1$ L-Agonisten die allgemeine Formel I



haben, worin

- Y ein gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist  
oder
  - Y ein 5- oder 6-gliedriger gegebenenfalls maximal ungesättigter  
und gegebenenfalls substituierter heterocyclischer Ring ist, der als  
Heteroatome Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält;  
und
  - X -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -O-CHCH<sub>3</sub>-, -CH=N-NH-, -N=N- oder -NZ-,  
mit Z = -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> oder Cyclopropylmethyl bedeutet,  
sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei in der Verbindung der Formel I  
X -NH- ist.
  4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, wobei in der Verbindung der  
Formel I Y ein gegebenenfalls substituiertes Thienyl, Furyl,  
Pyrrol, Tetrahydropyrrolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyranyl, 1,3-Thiazolyl,  
Imidazolyl, Imidazoliny, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl,  
Isothiazolyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Thiadiazinyl oder Piperidinyl ist,  
das über ein C-Atom an die Gruppe X gebunden ist.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei die Verbindung der Formel I Tiamenidin ist.
6. Verwendung von Phenylaminoimidazolininen der allgemeinen Formel Ib



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> oder NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> mit

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,

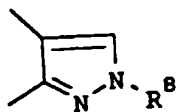
R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl;  
oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann;

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

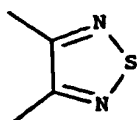
oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin  $R^8$   $C_1$ - $C_3$ -Alkyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  wie zuvor definiert sind, sowie deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz.

7. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6, worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$  oder  $NR^6R^7$  mit

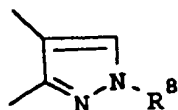
$R^6$  Wasserstoff,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl, oder Acetyl,

$R^7$  Wasserstoff, Cyclopropyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl, oder Acetyl;

oder  $R^6$  und  $R^7$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

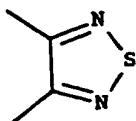
oder

$R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin  $R^8$  Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

8. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6,

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Cyclopropyl, Fluor, Chlor, Brom,  $CF_3$  oder  $NR^6R^7$  mit

$R^6$  Wasserstoff, Methyl oder Acetyl,

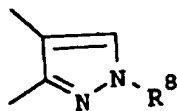
$R^7$  Wasserstoff, Methyl oder Acetyl;

oder

$R^6$  und  $R^7$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

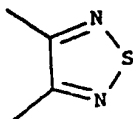
oder

$R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin  $R^8$  Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

9. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6,

worin

$R^1$  Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder  $CF_3$  ist,

$R^2$  Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder  $-NR^6R^7$  ist, worin

$R^6$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl,  $C_2$ - $C_4$ -Acyl, bevorzugt Acetyl und

$R^7$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl,  $C_2$ - $C_4$ -Acyl, bevorzugt Acetyl ist

oder

$R^6$  und  $R^7$  zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

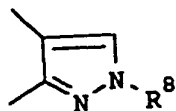
$R^3$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl,  $NH_2$  oder Cyclopropyl ist;

$R^4$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder  $CF_3$  ist;

$R^5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Ethyl oder Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder  $CF_3$  ist;

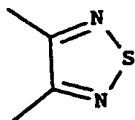
oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



bilden, worin  $R^8$  Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

10. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der Formel Ib nach Anspruch 6, worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl ist;

R<sup>2</sup> Methyl, Chlor, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ist;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom ist;

R<sup>4</sup> Wasserstoff ist;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom ist.

11. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der Formel Ib nach Anspruch 6, worin die Verbindung

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,

2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,

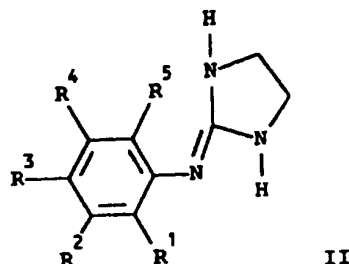
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin,

2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin

oder

2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin ist.

## 12. Neue Phenyliminoimidazolidine der allgemeinen Formel II



worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> mit

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,

R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,  
oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann; oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Halogen;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>  
bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 2-(3-Diethylamino-2-methyl)imidazolidin.

## 13. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12,

worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> mit

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Acetyl,

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Acetyl,

oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Methyl, Halogen;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> oder -OCF<sub>3</sub> bedeuten.

## 14. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12, worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> mit

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl,

R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;



R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF<sub>3</sub> bedeuten.

15. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12, worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl ist,

R<sup>2</sup> -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> mit

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Methoxy oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;

R<sup>4</sup> Wasserstoff

R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom bedeuten.

16. Phenyliminoimidazolidin nach Anspruch 12, das

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,

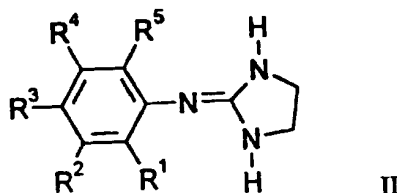
2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,

2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin

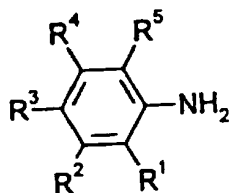
oder

2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin ist.

17. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel II gemäß einem der Ansprüche 12 bis 16 sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.
18. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen mischt.
19. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wie in einem der Ansprüche 12 bis 16 definiert für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere Streßinkontinenz.
20. Analogieverfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

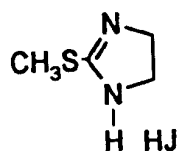


nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Anilin der allgemeinen Formel



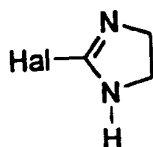
worin R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> wie zuvor definiert sind mit einer der folgenden Verbindungen

a)



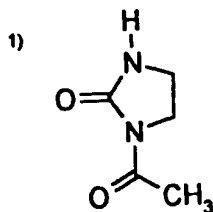
oder

b)



oder

c)



- 2)  $\text{CH}_3\text{OH}$   
5h Rückfluß oder 1N NaOH  
in Ethanol  
1h 60°C

umsetzt und  
die nach einem der Verfahren a-c erhaltenen Verbindungen  
gegebenenfalls in ihre pharmakologisch verträglichen  
Säureadditionssalze überführt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/01568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 416 841 (HITACHI CHEMICAL CO., LTD.) 13 March 1991 see the whole document ---	1
X	WO,A,94 08040 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 14 April 1994 see page 50, line 17 - line 29 see claim 130 ---	1
X	EP,A,0 599 697 (SYNTHELABO) 1 June 1994 see page 13 ---	1
X	US,A,4 226 773 (KYNCL) 7 October 1980 see the whole document ---	2

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 1996

Date of mailing of the international search report

03.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (- 31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/01568

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP,A,0 682 028 (SYNTHELABO) 15 November 1995 see page 9, line 44 - line 45 see page 9, line 6 - line 8 ---	2
X	PROG.CLIN.BIOL.RES., vol. 78, 1981, pages 101-103, XP000602071 J.NORDLING ET AL.: "Sympathetic Influence on Striated Urethral Sphincter in Urinary Incontinence" see the whole document ---	2
X	JPN.J.PHARMACOL., vol. 58, no. 4, 1992, pages 339-346, XP000602099 H.KONTANI ET AL.: "Effects of Adrenergic Agonists on an Experimental Urinary Incontinence Model in Anesthetized Rabbits" see the whole document ---	2
X	UROLOGY, vol. 43, no. 3, March 1994, pages 324-327, XP000602098 J.G. VAN SAVAGE ET AL.: "EFFECTS OF ALPHA-ADRENERGIC AGONIST ON NEOBLADDER WATER AND ELECTROLYTE TRANSPORT" see abstract ---	2
X	BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 32, no. 12, 1983, pages 1933-1940, XP000601225 W.C.RANDALL ET AL.: "MULTIPLE CENTRAL ALPHA2 ADRENOCEPTORS OF AVIAN AND MAMMALIAN SPECIES" see table 2 ---	12
X	EP,A,0 236 636 (ALCON LABORATORIES INC) 16 September 1987 see page 4; table 2 ---	12
X	EP,A,0 149 140 (BEECHAM GROUP PLC) 24 July 1985 see page 20 see page 6 ---	12
X	EP,A,0 070 084 (BEECHAM GROUP PLC) 19 January 1983 see page 25 - page 26 see claim 6 ---	12
1 1 X	EP,A,0 117 102 (BEECHAM GROUP PLC) 29 August 1984 see example 11 ---	12
	--- -/--	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No

PCT/EP 96/01568

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 587 257 (DESANTIS ET AL.) 6 May 1986 see the whole document ---	12
X	EP,A,0 081 923 (ALCON LABORATORIES INC) 22 June 1983 see the whole document ---	12
X	EP,A,0 081 924 (ALCON LABORATORIES INC) 22 June 1983 see the whole document ---	12
X	US,A,4 287 201 (OLSON ET AL.) 1 September 1981 see the whole document ---	12
X	DE,A,28 54 659 (C.H.BOEHRINGER SOHN) 10 July 1980 see claim 1 ---	12
X	DE,A,28 06 811 (C.H.BOEHRINGER SOHN) 23 August 1979 see claim 1 -----	12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/01568

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-3, 4-5  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
see annex
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
**PCT/EP 96/01568**

A complete search is basically impossible given the definition of compounds in claim 1. In view of the large number of compounds defined in claims 2-3, the search had to be limited. The search covered the use of compounds of formula I wherein Y is an optionally substituted phenyl or naphthyl radical and X stands for -NH-.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/01568

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0416841	13-03-91	CA-A-	2024428	07-03-91
		DE-D-	69008466	01-06-94
		DE-T-	69008466	18-08-94
		JP-A-	3173819	29-07-91
		JP-B-	7008795	01-02-95
		US-A-	5145851	08-09-92
-----				
WO-A-9408040	14-04-94	AU-A-	5165693	26-04-94
		CA-A-	2145182	14-04-94
		EP-A-	0663014	19-07-95
		ES-T-	2085247	01-06-96
		JP-T-	8505044	04-06-96
-----				
EP-A-0599697	01-06-94	FR-A-	2698364	27-05-94
		FR-A-	2706899	30-12-94
		AU-B-	662846	14-09-95
		AU-A-	5183193	09-06-94
		CA-A-	2109774	25-05-94
		CN-A-	1091743	07-09-94
		CZ-A-	9302521	15-06-94
		FI-A-	935196	25-05-94
		HU-A-	70504	30-10-95
		JP-A-	6211869	02-08-94
		NO-A-	934227	25-05-94
		NZ-A-	250258	26-07-95
		PL-A-	301143	30-05-94
		SK-A-	130893	09-11-94
		US-A-	5380742	10-01-95
		ZA-A-	9308746	30-06-94
		-----		
US-A-4226773	07-10-80	NONE		
-----				
EP-A-0682028	15-11-95	FR-A-	2719844	17-11-95
		AU-A-	1793395	16-11-95
		CA-A-	2148880	11-11-95
		CN-A-	1117970	06-03-96
		CZ-A-	9501196	15-11-95
		FI-A-	952250	11-11-95
		HU-A-	72667	28-05-96
JP-A-	8053457	27-02-96		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/01568

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0682028		NO-A- 951812 NZ-A- 272090 PL-A- 308516 SK-A- 59795	13-11-95 26-03-96 13-11-95 06-12-95
EP-A-0236636	16-09-87	US-A- 4587257	06-05-86
EP-A-0149140	24-07-85	AU-A- 3685884 JP-A- 60156675	04-07-85 16-08-85
EP-A-0070084	19-01-83	AU-A- 8293682 JP-A- 57181060	27-10-83 08-11-82
EP-A-0117102	29-08-84	JP-A- 59157069 US-A- 4596818	06-09-84 24-06-86
US-A-4587257	06-05-86	EP-A- 0236636 AU-B- 585309 AU-A- 5322486	16-09-87 15-06-89 06-08-87
EP-A-0081923	22-06-83	US-A- 4461904 CA-A- 1183545 JP-C- 1837579 JP-A- 58109473	24-07-84 05-03-85 11-04-94 29-06-83
EP-A-0081924	22-06-83	CA-A- 1201066 CA-C- 1194418 JP-C- 1772159 JP-B- 4053846 JP-A- 58116417 US-A- 4517199 US-A- 4515800 US-A- 4644007	25-02-86 01-10-85 14-07-93 27-08-92 11-07-83 14-05-85 07-05-85 17-02-87
US-A-4287201	01-09-81	AU-A- 6796881 EP-A- 0035393 JP-A- 56147773	10-09-81 09-09-81 16-11-81
DE-A-2854659	10-07-80	AT-T- 1903 AU-B- 526539	15-12-82 20-01-83

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/01568

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2854659		AU-A- 5389379	26-06-80
		CA-A- 1112648	17-11-81
		EP-A- 0012822	09-07-80
		JP-B- 1018071	03-04-89
		JP-A- 55083754	24-06-80
-----			
DE-A-2806811	23-08-79	AU-B- 519357	26-11-81
		AU-A- 4432679	23-08-79
		BE-A- 874253	16-08-79
		FR-A- 2417503	14-09-79
		GB-A,B 2014983	05-09-79
		JP-A- 54122274	21-09-79
		NL-A- 7901242	21-08-79
		US-A- 4213995	22-07-80
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/01568

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/415

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfung (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 416 841 (HITACHI CHEMICAL CO., LTD.) 13.März 1991 siehe das ganze Dokument ---	1
X	WO,A,94 08040 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 14.April 1994 siehe Seite 50, Zeile 17 - Zeile 29 siehe Anspruch 130 ---	1
X	EP,A,0 599 697 (SYNTHELABO) 1.Juni 1994 siehe Seite 13 ---	1
X	US,A,4 226 773 (KYNCL) 7.Oktober 1980 siehe das ganze Dokument ---	2
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17.September 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03.10.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Theuns, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/01568

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	EP,A,0 682 028 (SYNTHELABO) 15.November 1995 siehe Seite 9, Zeile 44 - Zeile 45 siehe Seite 9, Zeile 6 - Zeile 8 ---	2
X	PROG.CLIN.BIOL.RES., Bd. 78, 1981, Seiten 101-103, XP000602071 J.NORDLING ET AL.: "Sympathetic Influence on Striated Urethral Sphincter in Urinary Incontinence" siehe das ganze Dokument ---	2
X	JPN.J.PHARMACOL., Bd. 58, Nr. 4, 1992, Seiten 339-346, XP000602099 H.KONTANI ET AL.: "Effects of Adrenergic Agonists on an Experimental Urinary Incontinence Model in Anesthetized Rabbits" siehe das ganze Dokument ---	2
X	UROLOGY, Bd. 43, Nr. 3, März 1994, Seiten 324-327, XP000602098 J.G. VAN SAVAGE ET AL.: "EFFECTS OF ALPHA-ADRENERGIC AGONIST ON NEOBLADDER WATER AND ELECTROLYTE TRANSPORT" siehe Zusammenfassung ---	2
X	BIOCHEM. PHARMACOL., Bd. 32, Nr. 12, 1983, Seiten 1933-1940, XP000601225 W.C.RANDALL ET AL.: "MULTIPLE CENTRAL ALPHA2 ADRENOCEPTORS OF AVIAN AND MAMMALIAN SPECIES" siehe Tabelle 2 ---	12
X	EP,A,0 236 636 (ALCON LABORATORIES INC) 16.September 1987 siehe Seite 4; Tabelle 2 ---	12
X	EP,A,0 149 140 (BEECHAM GROUP PLC) 24.Juli 1985 siehe Seite 20 siehe Seite 6 ---	12
X	EP,A,0 070 084 (BEECHAM GROUP PLC) 19.Januar 1983 siehe Seite 25 - Seite 26 siehe Anspruch 6 ---	12
1 1	X EP,A,0 117 102 (BEECHAM GROUP PLC) 29.August 1984 siehe Beispiel 11 ---	12
-/-		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01568

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US,A,4 587 257 (DESANTIS ET AL.) 6.Mai 1986 siehe das ganze Dokument ---	12
X	EP,A,0 081 923 (ALCON LABORATORIES INC) 22.Juni 1983 siehe das ganze Dokument ---	12
X	EP,A,0 081 924 (ALCON LABORATORIES INC) 22.Juni 1983 siehe das ganze Dokument ---	12
X	US,A,4 287 201 (OLSON ET AL.) 1.September 1981 siehe das ganze Dokument ---	12
X	DE,A,28 54 659 (C.H.BOEHRINGER SOHN) 10.Juli 1980 siehe Anspruch 1 ---	12
X	DE,A,28 06 811 (C.H.BOEHRINGER SOHN) 23.August 1979 siehe Anspruch 1 -----	12

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich \_\_\_\_\_
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-3, 4-5  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich \_\_\_\_\_

Siehe Anhang!

3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Im Hinblick auf die Definition der Verbindungen in Anspruch 1, ist eine vollständige Recherche grundsätzlich nicht möglich. Im Hinblick auf die grosse Anzahl von Verbindungen der in den Ansprüchen 2-3 definierten Verbindungen, musste die Recherche beschränkt werden. Gesucht wurde die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Y ein gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist und X - NH- bedeutet.  
(Siehe Richtlinien, III, 2.3)



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01568

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0416841	13-03-91	CA-A- 2024428	07-03-91
		DE-D- 69008466	01-06-94
		DE-T- 69008466	18-08-94
		JP-A- 3173819	29-07-91
		JP-B- 7008795	01-02-95
		US-A- 5145851	08-09-92
-----			
WO-A-9408040	14-04-94	AU-A- 5165693	26-04-94
		CA-A- 2145182	14-04-94
		EP-A- 0663014	19-07-95
		ES-T- 2085247	01-06-96
		JP-T- 8505044	04-06-96
-----			
EP-A-0599697	01-06-94	FR-A- 2698364	27-05-94
		FR-A- 2706899	30-12-94
		AU-B- 662846	14-09-95
		AU-A- 5183193	09-06-94
		CA-A- 2109774	25-05-94
		CN-A- 1091743	07-09-94
		CZ-A- 9302521	15-06-94
		FI-A- 935196	25-05-94
		HU-A- 70504	30-10-95
		JP-A- 6211869	02-08-94
		NO-A- 934227	25-05-94
		NZ-A- 250258	26-07-95
		PL-A- 301143	30-05-94
		SK-A- 130893	09-11-94
		US-A- 5380742	10-01-95
		ZA-A- 9308746	30-06-94
-----			
US-A-4226773	07-10-80	KEINE	
-----			
EP-A-0682028	15-11-95	FR-A- 2719844	17-11-95
		AU-A- 1793395	16-11-95
		CA-A- 2148880	11-11-95
		CN-A- 1117970	06-03-96
		CZ-A- 9501196	15-11-95
		FI-A- 952250	11-11-95
		HU-A- 72667	28-05-96
		JP-A- 8053457	27-02-96

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01568

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0682028		NO-A- 951812	13-11-95
		NZ-A- 272090	26-03-96
		PL-A- 308516	13-11-95
		SK-A- 59795	06-12-95
EP-A-0236636	16-09-87	US-A- 4587257	06-05-86
EP-A-0149140	24-07-85	AU-A- 3685884	04-07-85
		JP-A- 60156675	16-08-85
EP-A-0070084	19-01-83	AU-A- 8293682	27-10-83
		JP-A- 57181060	08-11-82
EP-A-0117102	29-08-84	JP-A- 59157069	06-09-84
		US-A- 4596818	24-06-86
US-A-4587257	06-05-86	EP-A- 0236636	16-09-87
		AU-B- 585309	15-06-89
		AU-A- 5322486	06-08-87
EP-A-0081923	22-06-83	US-A- 4461904	24-07-84
		CA-A- 1183545	05-03-85
		JP-C- 1837579	11-04-94
		JP-A- 58109473	29-06-83
EP-A-0081924	22-06-83	CA-A- 1201066	25-02-86
		CA-C- 1194418	01-10-85
		JP-C- 1772159	14-07-93
		JP-B- 4053846	27-08-92
		JP-A- 58116417	11-07-83
		US-A- 4517199	14-05-85
		US-A- 4515800	07-05-85
		US-A- 4644007	17-02-87
US-A-4287201	01-09-81	AU-A- 6796881	10-09-81
		EP-A- 0035393	09-09-81
		JP-A- 56147773	16-11-81
DE-A-2854659	10-07-80	AT-T- 1903	15-12-82
		AU-B- 526539	20-01-83

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01568

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-2854659		AU-A- 5389379	26-06-80
		CA-A- 1112648	17-11-81
		EP-A- 0012822	09-07-80
		JP-B- 1018071	03-04-89
		JP-A- 55083754	24-06-80
-----			
DE-A-2806811	23-08-79	AU-B- 519357	26-11-81
		AU-A- 4432679	23-08-79
		BE-A- 874253	16-08-79
		FR-A- 2417503	14-09-79
		GB-A, B 2014983	05-09-79
		JP-A- 54122274	21-09-79
		NL-A- 7901242	21-08-79
		US-A- 4213995	22-07-80
-----			